

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-182427

(43)Date of publication of application : 30.06.1992

(51)Int.Cl.

A61K 31/275
C07C291/10

(21)Application number : 02-308843

(71)Applicant : MEIJI SEIKA KAISHA LTD

(22)Date of filing : 16.11.1990

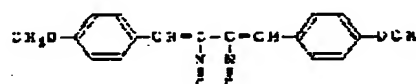
(72)Inventor : TSURUOKA TSUTOMU
FUKUYASU SHUNKAI
KAWARAJIYOU KATSUMI
KOYAMA MASAO
KURIHARA HIROSHI

(54) ANTITUMOR AGENT CONTAINING XANTHOCILLIN X DIMETHYL ETHER

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an antitumor agent containing xanthocillin X dimethyl ether, having low toxicity and exhibiting extremely effective proliferation- suppressing activity to solid carcinoma.

CONSTITUTION: The objective agent contains, as an active component, the compound of formula produced by *Dichotomomyces albus* and separated in purified state as a specific inhibiting substance for prostaglandin synthesis. The compound can be used singly or in combination with known antitumor antibiotic substance, antitumor immunity substance, antimetabolite, etc., at a daily dose of 100-1,000mg for adult.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-182427

⑬ Int. Cl.⁵A 61 K 31/275
C 07 C 291/10

識別記号

ADU

庁内整理番号

8413-4C
6917-4H

⑭ 公開 平成4年(1992)6月30日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 キサントシリンXジメチルエーテルを含有する抗腫瘍剤

⑯ 特 願 平2-308843

⑰ 出 願 平2(1990)11月16日

⑱ 発 明 者 鶴 岡 勉 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内

⑲ 発 明 者 福 安 春 海 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内

⑳ 発 明 者 河 原 條 勝 己 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内

㉑ 発 明 者 小 山 正 夫 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内

㉒ 発 明 者 栗 原 寛 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内

㉓ 出 願 人 明 治 製 菓 株 式 会 社 東京都中央区京橋2丁目4番16号

明 細 書

1. 発明の名称

キサントシリンXジメチルエーテルを含有する
抗腫瘍剤

2. 特許請求の範囲

キサントシリンXジメチルエーテルを含有する
抗腫瘍剤

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明はキサントシリンXジメチルエーテルを
有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

〔従来の技術及びその問題点〕

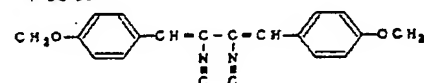
悪性腫瘍はわが国の死亡原因の第一位であるが、
その制圧を目指し化学療法、外科療法、放射線療法
と種々の治療面での進歩が著しい。近年、化学
療法による治療で若年性白血病を初めとする特定
の癌が少しずつ克服されつつある。しかしながら
固型腫瘍の場合には最初に選択される治療法とし
ては外科療法が主流であって化学療法剤のみで治

癒する例はまだ数少ない。

多くの化学療法剤は固型腫瘍に対し増殖抑制効
果は余り強くなく、又化学療法剤の持つ種々の副
作用が化学療法の大きな制約となっている。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明は



で示されるキサントシリンXジメチルエーテルを
有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

本発明の化合物は多くの腫瘍、特に固型腫瘍に
有効性が高い。本発明のキサントシリンXジメチ
ルエーテルは *Dichotomomyces albus* が生産す
る公知の物質である (N. Kitahara and A. Endo,
J. Antibiotics, 34巻, 1556-1561頁)。キサント
シリンXジメチルエーテルはプロスタグランジン
合成の特異的な阻害物質として精製、単離された。

その後、発明者らはこの物質についての抗腫瘍
活性を調べた結果、本物質が抗腫瘍活性の強い事

を見だし、特に固型癌に有効で且つ毒性の低い事を見出した。

本発明の化合物はこのもののみで抗腫瘍剤として使用される他、既存の抗腫瘍抗生物質、抗腫瘍免疫物質、代謝拮抗剤などと併用して使われる。

本発明の化合物の治療のための投与方法としては経口投与または非経口投与が考えられる。非経口投与としては静注、皮下、皮内、筋肉内等の注射剤或は座剤が考えられる。或は腫瘍に直接投与することで一層強力な効果が期待される。投与量は成人で1日100-3000mgを1日1回または数回に分けて投与する。しかしながら正確な投与量は患者の性別、年齢、体重、症状、投与経路或は投与回数に依り決定される。

薬剤の投与形態としては経口投与の場合にはカプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等があり、これらの製剤には賦形剤として澱粉、乳糖、マンニット、エチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース等が配合され、潤滑剤としてステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カ

ポリビニルピロリドン水溶液を加え混合し均一に懸濁させ、篩目1mmのフルイを通し、45℃にて乾燥させ再度篩目1mmのフルイを通した。こうして得た顆粒をステアリン酸マグネシウムと充分に混和し、圧縮して錠剤とした。

実施例2 キサントシリンXジメチルエーテルの殺細胞性

効果の測定方法

試験管内での試験により癌細胞に対する効果の判定を行った。即ち、培養シャーレにて培地とし10%胎児血清を加えた Modified Dulbecco Minimum Essential Medium を使用しCO₂ インキュベータ中で継代培養した各種癌細胞に対する殺細胞活性を試験した。先ず各種癌細胞を5×10⁴個/mlになるように上述の培地に懸濁し、そのものを135μlずつ96穴のマイクロタイタープレートに加えた。その後、被験化合物溶液を15μlずつ加え、3日間CO₂ インキュベータ中で培養した。培養後の細胞の生死はMTTアッセイ法(医学のあゆみ、128巻、733-735頁、1984年)で行った。

ルシウムを添加する。

一方、結合剤としては、ゼラチン、アラビアゴム、セルロースエステル、ポリビニルピロリドン等が用いられる。非経口のための製剤としては無菌の水性または非水性の溶剤、または乳濁剤があげられる。非水性の溶液剤または懸濁剤の基剤としてはプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、オリーブ油、とうもろこし油、オレイン酸エチル等があげられる。座剤の基剤としてはカカオ脂、マクロゴール等を用いることができる。

[実施例]

実施例1 製剤例

キサントシリンXジメチルエーテル	60mg
乳糖	100mg
ジャガイモデンプン	60mg
ポリビニルピロリドン	12mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

キサントシリンXジメチルエーテルを細かく粉碎し、乳糖、ジャガイモ澱粉を加え混合し、更に

結 果

キサントシリンXジメチルエーテルのIC₅₀値(細胞数の50%を殺す薬剤濃度)を表1に示した。

表 1

細胞株	IC ₅₀ (μg/ml)
Meth-A	0.71
P388	0.67
Lewis 肺癌	0.46
B16	0.45

表1に示したようにキサントシリンXジメチルエーテルは一連の癌細胞に対して殺細胞性を有した。

実施例3 キサントシリンXジメチルエーテルの

Meth-A 固型腫瘍成長抑制活性

マウス雄雄肉腫 Meth-A、10⁶細胞/mlの0.1mlをBalb/c マウス(6週令、雄)の腹腔内に移植

継代した。実験に際しては 10^7 細胞/0.2の0.1mlを背部皮下に移植後1日経過した後に被験化合物を腹腔に投与した。化合物は乳鉢で充分破砕した後1%カルボキシメチルセルロース(CMC)に懸濁し超音波にて充分混合した。被験化合物の投与は1日1回で4日間連日投与した。その後2週間飼育し背部腫瘍を摘出し重量を測定した。腫瘍形成阻害率は{(対照群の腫瘍重量-試験群の腫瘍重量)/対照群の腫瘍重量}×100より求めた。

結 果

キサントシリンXジメチルエーテルの腫瘍形成阻害率を表2に示した。

表 2

化合物	1日投与量*1 (mg/kg)	腫瘍重量*2 (g)	腫瘍形成 阻害率(%)
キサントシリンX ジメチルエーテル	30	0.11±0.10	88.5
対照*3		0.95±0.60	0

*1・1日1回、4日間連日投与

*2・平均±標準偏差

*3・1%CMCを1日1回、4日間連日投与

表2に示したようにキサントシリンXジメチルエーテルはMeth-A固型腫瘍の形成を強く抑制した。

実施例4 キサントシリンXジメチルエーテルの急性毒性

Balb/c マウス(雌、7週令)の腹腔にキサントシリンXジメチルエーテルを注射し2週間飼育し生死の判定を行った。

その結果、キサントシリンXジメチルエーテルの急性毒性値LD₅₀は120mg/kg以上であった。

【発明の効果】

以上に示したように本発明化合物は毒性が低くまた効きにくい固型腫瘍に対して極めて有効な増殖抑制活性を有する化合物であり、広範囲の抗がん剤として使用できる。

出 願 人 明 治 製 薬 株 式 会 社